

УДК:66:615.451.2
© Немаїтих О.Д., 2012

РОЗРОБКА СКЛАДУ ТА ТЕХНОЛОГІЇ ДИТЯЧОГО СИРОПУ «АФЛУФІТ» Немаїтих О.Д.

ДЗ «Луганський державний медичний університет»

Вступ. В останні десятиріччя як в Україні, так і в усьому світі спостерігається прогресуюче зростання клінічних і лабораторних проявів дисбалансу в імунній системі дітей, що одна з перших реагує на вплив екстремальних факторів зовнішнього середовища, а її порушення закладені в патогенез численних захворювань, в т.ч. гострих та хронічних інфекцій, запальних процесів, алергічних проявів, поствакцинальних ускладнень.

Багатовекторність та глибина наслідків, пов'язаних із зсувами імунного статусу у дитини, знаходить відповідне відображення в монотонному зростанні показників загальної захворюваності (11,4%) та розповсюдженості (13,2%) патологій в педіатрії протягом останніх п'яти років. В окресленій площині звертає на себе увагу центральна роль хвороб дихальної системи, що сьогодні складають понад 50% в структурі дитячої захворюваності. При цьому більша частка гострих респіраторних патологій реєструється у віці від 1 до 6 років, коли зростаючий організм переносить у середньому від 3 до 6 хвиль хвороби на рік. Вищенаведене визначає проблему фармакологічної корекції імунологічної реактивності організму дитини як одну з найбільш важливих та актуальних для сучасної медицини [1, 2].

В світлі міркувань щодо розробки ефективних методів відновлення імунного статусу в педіатричній практиці фітопрепарати мають істотні переваги перед синтетичними лікарськими засобами, оскільки при їх застосуванні значно рідше виникають алергічні реакції, токсичні ефекти і явища кумуляції [8, 9]. Позиціонування препарату в якості лікарського засобу для застосування в педіатрії вимагає вельми ретельного підходу до розробки: згідно вимог ВООЗ поряд з традиційними критеріями в препараті не мають виявлятися залишки спирту етилового, високотоксичних консервантів та ін. В світлі даних міркувань не можна обійти увагою також центральну роль прийнятних органолептичних характеристик, що, в свою чергу, вигідно відрізняє кориговані сиропи серед інших лікарських форм [4, 6].

Метою роботи було розробити оптимальний склад та раціональну технологію комбінованого лікарського засобу на основі лікарської рослинної сировини у вигляді сиропу з імунокоригуючими властивостями для подальшого застосування в педіатричній практиці.

Зв'язок роботи з науковими програмами, темами. Робота виконана відповідно до основного плану НДР ДЗ «Луганський державний медичний університет» в рамках теми «Технологія ліків та організація фармацевтичної справи» (№ держреєстрації 0106U001349).

Матеріали та методи дослідження. Виходячи з того, що на тлі імунодефіцитних станів терапія, перш за все, повинна бути спрямована на підвищення опірності організму та ліквідацію вогнища запалення, найбільш перспективними для розробки комбінованого препарату представляються лікарські рослини, які можна розглядати в якості потенційних полівітамінних, потогінних, жарознижуючих, протизапальних та фітонцидних засобів, здатних коригувати ключові ланки генезу імунодефіциту [9].

На основі аналізу фармакологічних властивостей біологічно активних речовин лікарських рослин, що мають достатню сировинну базу в Україні, а також результатів попередніх досліджень нами обрана композиція кореневищ з коренями ехінацеї пурпурової, плодів горобини звичайної та шипшини собачої (30:10:5), що містить 20,65% фармакологічно активних речовин [5, 7, 9] (табл. 1,2).


Основним завданням при розробці сиропу стало створення легко відтворюваної в заводських умовах технології, що не передбачає використання спиртовмістких розчинників, а кінцева форма (препарат) повинна легко дозуватися та викликати у дитини лише позитивні емоції. В той же час лікарський засіб повинен залишатися стабільним у відношенні мікробного забруднення без додаткового введення високотоксичних консервантів [4, 6].

Таблиця 1. Фармакотерапевтичний дизайн збору лікарської рослинної сировини

Лікарська рослинна сировина	Протизапальна	Протигрибкова	Спазмолітична	Вазотропна	Гіпогензивна	Протисклеротична	Сечогінна	Антиоксидантна	Гемостатична	Секретолітична	В'язуча	Репаративна	Потогонна	Жовчогінна	Підсилення шлункової секреції	Регуляція сольового обміну	Імуностимулююча	Радіопротекторна	Тонізуюча	Загальнозміцнююча	Десенсибілізуюча
Ехінацея пурпурова: кореневища з коренями	+	+	+					+		+		+					+	+	+	+	+
Горобина звичайна: плоди	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+		+	+	+	+				+	+
Шипшина собача: плоди	+	+					+	+	+		+	+	+	+	+	+			+	+	+

Таблиця 2. Фітохімічний дизайн збору лікарської рослинної сировини

Лікарська рослинна сировина	Вміст сировини в 100г збору, %	Кумарини, %	Ефірна олія, %	Тритерпеноїди, %	Жирна олія, %	Каротиноїди, токоферол, %	Антоціани, лейкоантоціани, %	Органічні кислоти, %	Білки, амінокислоти, %	Дубильні речовини, %	Флавоноїди, %	Вуглеводи, %	Мінеральні кислоти або солі, %	Полісахариди, %	Саліцилати абс феноли, %
Ехінацея пурпурова: кореневища з коренями	67	0,0067	0,067	0,804	-	-	-	1,34	-	0,67	0,134	0,67	-	2,68	-
Горобина звичайна: плоди	22	-	-	0,418	4,40	0,0044	0,22	0,33	0,66	0,44	0,022	1,54	1,76	0,66	0,44
Шипшина собача: плоди	11	-	-	0,055	0,33	0,0011	0,11	0,13	-	0,11	0,011	2,64	-	-	-
Вміст діючих речовин в 100 г збору, %	100	0,0067	0,067	1,277	4,73	0,0055	0,33	1,80	0,66	1,22	0,167	4,85	1,76	3,34	0,44

Примітка.  гідрофільна природа БАР

З метою збереження стабільності легкоокислювальних речовин в готовому рослинному препараті передбачено отримання інвертного сиропу, що являє собою суміш рівної кількості глюкози й фруктози шляхом гідролізу сахарози (54,8%) при нагріванні в присутності лимонної кислоти (0,2%), яка виступає в якості каталізатора. Необхідно зазначити, що значна концентрація цукру створює високий осмотичний тиск у сиропі, що, в свою чергу, запобігає росту і розвитку мікроорганізмів при зберіганні, а гаряча вода є універсальним розчинником для витягів гідрофільно-ліпофільних речовин з рослин як в кількісному, так і якісному відношенні. Органічна кислота здатна забезпечувати додатковий захист від мікробного забруднення, а також поліпшувати смакові якості препарату. В якості консерванту введений калію сорбат (0,1%), що обумовлено його високою антимікробною активністю, фізіологічною безпечністю, органолептичною нейтральністю, а також особливістю повної утилізації в організмі з утворенням енергії.

Вміст екстрактивних речовин, а також білково-полісахаридного комплексу у водних витягах визначали гравіметрично [3]. Кількісне визначення гідроксикоричних кислот (в перерахунку на кислоту хлорогенову) проводили спектрофо-

метричним методом при довжині хвилі 327 нм [10].

Результати та їх обговорення. Результати вивчення вмісту екстрактивних речовин у водних витягах в залежності від температури екстракції та співвідношення «сировина-екстрагент» представлені в табл. 3. Як видно з таблиці, при 50 °С незалежно від співвідношення сировини та води очищеної вихід екстрактивних речовин неповний та характеризується мінімальними величинами рівня останніх за всіма напрямками, що вивчались. При підвищенні температури екстракції до 70 °С вміст речовин, що екстрагуються гарячою водою, зростає та описується прямо пропорційною залежністю з кількістю використовуваного екстрагенту. Однак, концентрація екстрактивних речовин в напівпродукті зі збільшенням об'єму отриманого витягу зменшується. Подібна картина спостерігається також на тлі екстракції при 90°С. Варто підкреслити, що в умовах використання трьох середніх значень співвідношення між сировиною та екстрагентом та максимальної температури екстракції вихід екстрактивних речовин характеризується максимально прийнятними значеннями з точки зору подальшої розробки рідкої лікарської форми, а співвідношення 1:5 представляється як оптимальне.

Таблиця 3. Вміст екстрактивних речовин у водних витягах

№ досліду	Температура, °С	Співвідношення «сировина-екстрагент»*	Об'єм отриманого витягу, мл	Екстрактивні речовини		
				у витягу, г	у витягу, %	у перерахунку на сировину, %
1.	50±5	1:3	134,90±1,20	4,32±0,17	3,20±0,10	9,60±0,13
2.		1:4	180,10±9,50	5,40±0,09	3,00±0,12	12,00±0,44
3.		1:5	225,20±6,20	5,85±0,09	2,60±0,12	13,00±0,21
4.		1:6	270,00±10,20	5,94±0,13	2,20±0,09	13,20±0,20
5.		1:7	315,40±7,70	5,98±0,17	1,90±0,10	13,30±0,36
6.	70±5	1:3	135,10±5,80	6,21±0,21	4,60±0,09	13,80±0,21
7.		1:4	180,40±7,70	7,92±0,11	4,40±0,11	17,60±0,15
8.		1:5	225,40±4,70	9,00±0,23	4,00±0,11	20,00±0,49
9.		1:6	270,40±8,70	10,26±0,50	3,80±0,10	22,80±0,77
10.		1:7	315,20±5,30	11,34±0,27	3,60±0,16	25,20±0,12
11.	90±5	1:3	135,30±6,40	8,10±0,09	6,00±0,21	18,00±0,46
12.		1:4	180,30±7,40	10,44±0,11	5,80±0,15	23,20±0,43
13.		1:5	225,30±9,50	11,70±0,09	5,20±0,12	26,00±0,53
14.		1:6	270,30±5,20	11,88±0,17	4,40±0,10	26,40±0,36
15.		1:7	315,10±6,10	12,28±0,37	3,90±0,16	27,30±0,22

Примітки: 1. *- ступінь подрібнення сировини: кореневища з коренями ехінацеї – 1-3 мм; плоди горобини – 3-7 мм; плоди шипшини – 3-5 мм; 2. кількість збору 45,0 г

Таким чином, отримані результати дозволяють дійти висновку, що найкращими умовами для екстракції водою збору є температура екстракції (90±5) оС при співвідношенні «сировина-готовий продукт» 1:5.

Таблиця 4. Фітохімічний аналіз водного екстракту

№ п/п	Група біологічно активних речовин	Вміст		
		у витягу, %	в перерахунку на сировину, %	в перерахунку на екстрактивні речовини, %
1.	Екстрактивні речовини	5,39±0,15	26,93±0,20	-
2.	Білково-полісахаридний комплекс	1,13±0,03	5,67±0,28	21,03±0,22
3.	Гідроксикоричні кислоти	0,32±0,02	1,60±0,09	29,68±0,24

При розробці рецептури готової лікарської форми враховували оптимальну кількість екстрактивних речовин в 1 дозі (5 г) препарату, що складає 90 - 120 мг [11, 12]. Виходячи з цього, на 100 г (75-90 мл) лікарського засобу потрібно вводити 45 г (39-41 мл) витягу.

Екстракцію рослинної сировини проводять в перколяторі, що обладнаний термометром і манометром, при включеній припливно-витяжній вентиляції, перемішуванні та нагріванні. Першочергово сировину відважують відповідно до рецептури та подрібнюють до розміру часток, що проходять крізь сито з діаметром отворів для кореневищ з коренями ехінацеї – 1-3 мм, плодів горобини – 3-7 мм, плодів шипшини – 3-5 мм. Ступінь подрібнення сировини дозволяє досить повно витягати БАР гарячою водою.

В перколятор завантажують попередньо зважені на вагах подрібнені кореневища з коренями ехінацеї пурпурової в кількості 30 кг, плоди горобини звичайної – 10 кг, плоди шипшини собачої – 5 кг. Кришку перколятора перед заливанням водою закривають і зі збірника подають на рослинну сировину воду в кількості 220±10 л. Вміст нагрівають до температури 90±5°С, для цього відкривають вентилі на лінії відводу конденсату із парової оболонки перколятора, а також на лінії подачі пари. Контроль за нагріванням здійснюють за термометром. При досягненні необхідної температури перекривають вентилі на лініях подачі пари та відводу конденсату у зворотньому порядку і залишають вміст перколятора для настоювання. Процес нагрівання та екстракції триває 3 години. Після закінчення настоювання відкривають нижній зливний кран та збирають витяг у збірник в кількості 50±5 л. За аналогією екстракцію проводять ще раз 200 л води очищеної при температурі 90±5°С протягом 2 годин. Витяг у кількості 200±5 л (225±5 кг) об'єднують з попереднім. Екстракт відстоюють на протязі 1 доби при температурі 8 °С і фільтрують від можливих домішок і осаду.

Сироп «Афлуфіт» готують у реакторі з паровою оболонкою при перемішуванні та нагріванні. Для цього у реактор завантажують 225±1 кг (близько 200 л) витягу з рослинної сировини, 275±0,5 кг цукру, 1±0,1 кг лимонної кислоти. Суміш двічі доводять до кипіння та

Фітохімічний аналіз отриманого екстракту виявив наявність в достатній кількості біологічно активних речовин, що обумовлюють реалізацію потенційним лікарським засобом імунотропної дії (табл. 4).

шумівкою знімають піну. Сироп охолоджують до температури 20±5°С, вводять кафію сорбат. Готовий препарат фасують у відповідну тару.

За результатами досліджень розроблено блок-схему технологічного процесу (рис. 1). Визначено критичні точки проведення розчинення діючих та допоміжних речовин. Контроль напівпродукта здійснюється згідно з технологічною схемою виробництва у відповідності зі специфікаціями. Контроль якості готової продукції проводиться згідно до методик проекту МКЯ, показники якої відповідають вимогам останніх.

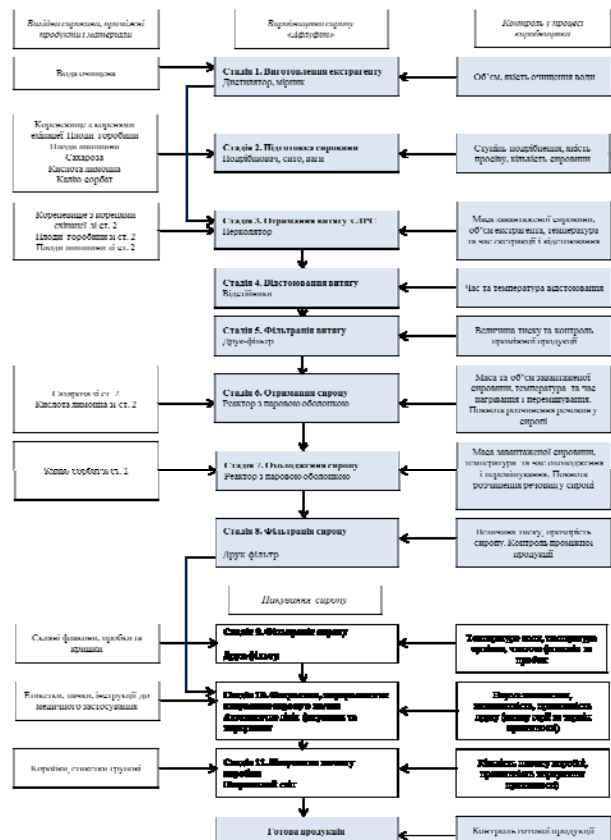


Рис. 1. Технологічна блок-схема виробництва сиропу «Афлуфіт»

Висновки:

1. Розроблено оптимальний склад дитячого сиропу «Афлуфіт» з імунотропними властивостями.

2. Визначено оптимальні умови для екстракції водою збору лікарської рослинної сировини, що представлений кореневищами з коренями ехінацеї пурпурової, плодами горобини звичайної та шипшини собачої, а саме: температура екстракції $90\pm 5^\circ\text{C}$ при співвідношенні «сировина-готовий продукт» 1:5.

3. Розроблено блок-схему технологічного

процесу виготовлення сиропу «Афлуфіт» та визначено критичні точки виробництва.

Перспективи подальших досліджень.

Отримані дані є підставою для подальших досліджень з метою створення оригінального препарату багатовекторної дії для педіатричної практики.

ЛІТЕРАТУРА:

1. **Весельський В.Л.** Моніторингова оцінка здоров'я дитячого населення та заходи щодо його забезпечення / В.Л. Весельський, Н.В. Медведовська, К.К. Кульчицька // Вісник соціальної гігієни та організації охорони здоров'я. – 2006. – № 2. – С. 5-10.
2. **Гудзенко О.П.** Актуальні аспекти ринку дитячих лікарських форм в Україні / О.П. Гудзенко, О.Д. Немятих // Фармацевтичний журнал. – 2008. – № 6. – С. 26-31
3. Державна фармакопея України / Держане підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». – 1-е вид. – Харків: РІРЕГ, 2001. – 556с.
4. **Дмитрієвський Д.І.** Розробка лікарських препаратів для педіатрії: реалії та перспективи / Д.І. Дмитрієвський, О.Д. Немятих // Фармацевтичний кур'єр. – 2010. – № 3. – С. 58-64
5. Лікарські рослини: Енциклопедичний довідник / Відп. ред. А.М. Гродзинський. – К.: «Українська Енциклопедія» ім. М.П. Бажана, Український виробничо-комерційний центр «Олімп», 1992. – 544с
6. Надлежащая производственная практика лекарственных средств // Под ред. Н.А.Ляпунова, В.А.Загория, В.П.Георгиевского, Е.П.Безуглой. – К.:МОРИОН, 1999. – С. 508-545.
7. Патент України на винахід №92445, МПК А61К 36/28, А61К 31/194, А61К 36/738, А61К 36/73, А61Р 37/02. Засіб для корекції імунного ста-
- тусу у дітей «Афлуфіт» / Гудзенко О.П., Немятих О.Д., Яковлева Л.В., Котов А.Г., Бондар С.І.; заявл. 16.04.2010, опубл. 25.10.2010, Бюл. №20.
8. **Савченкова Л.В.** Фармакотерапія в педіатрії: особливості, небезпека і перспективи / Л.В. Савченкова, О.Д. Немятих // Клінічна фармація. – 2008. – Т. 12, № 2. – С. 4-10
9. Системная фитотерапия: учеб.пособ.для студентов вузов / Под ред. В.С. Кисличенко, А.В. Зайченко, И.А. Журавель. – Харьков: Изд-во НФаУ: Золотые страницы, 2008. – 256 с
10. **Тернинко І.І.** Кількісне визначення органічних кислот в листі рослин роду Salix / І.І. Тернинко, В.С. Кисличенко, Г.О. Мищук // Збірка наукових праць співробітників НМАПО ім. П.Л. Шупика. – 2010. – Вип.19. – Кн.3. – С.671-674
11. **Chaves F.** Effect of Echinacea purpurea (Asteraceae) aqueous extract on antibody response to Bothrops asper venom and immune cell response / F. Chaves, M. Chacón, B. Badilla, C. Arévalo // Rev. Biol. Trop. – 2007. – Vol. 55, № 1. – P. 113-119.
12. **Morazzoni P.** In vitro and in vivo immune stimulating effects of a new standardized Echinacea angustifolia root extract (Polinacea™) / P. Morazzoni, A. Cristoni, F. Di Pierro, C. Avanzini, D. Ravarino, S. Stornello, M. Zucca, T. Musso // Fitoterapia. – 2005. – Vol. 76. – P. 401-411.

Немятих О.Д. Розробка складу та технології дитячого сиропу «Афлуфіт» // Український медичний альманах. – 2012. – Том 15, № 1. – С. 101-104.

У статті представлені результати досліджень щодо обґрунтування складу та вибору раціональної технології дитячого сиропу з імунорегуючими властивостями під умовною назвою «Афлуфіт». Визначені оптимальні умови екстракції водою збору з кореневищ з коренями ехінацеї пурпурової, плодів горобини звичайної та шипшини собачої при температурі $90\pm 5^\circ\text{C}$ та співвідношенні «сировина-готовий продукт» 1:5.

Ключові слова: склад, технологія, дитячий сироп

Немятых О.Д. Разработка состава и технологии детского сиропа «Афлуфит» // Український медичний альманах. – 2012. – Том 15, № 1. – С. 101-104.

В статье представлены результаты исследований в части обоснования состава и выбора рациональной технологии детского сиропа с иммунокорректирующими свойствами под условным названием «Афлуфит». Определены оптимальные условия экстракции водой сбора из корневищ с корнями эхинацеи пурпурной, плодов рябины обыкновенной и шиповника собачьего при температуре $90\pm 5^\circ\text{C}$ и соотношении «сырье-готовый продукт» 1:5.

Ключевые слова: состав, технология, детский сироп

Nemyatykh O.D. Development of composition and technology of child's syrup «Aflufit» // Український медичний альманах. – 2012. – Том 15, № 1. – С. 101-104.

The results of researches in relation to the composition grounding and choice of rational technology of child's syrup with immunocorrective properties with the conditional name «Aflufit» are presented in the article. The optimal conditions of water extraction of collection from rhizomes with roots of echinacea purple, fruits of ashberry and dog-rose at the temperature $90\pm 5^\circ\text{C}$ and correlation «material-prepared product» 1:5 are certain.

Key words: composition, technology, child's syrup

Надійшла 15.11.2011 р.

Рецензент: проф. Л.В.Савченкова